



WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORD

RELEVÉ ÉPIDÉMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE

30 OCTOBER 1998 • 73rd YEAR

<http://www.who.int/wer>73^e ANNÉE • 30 OCTOBRE 1998

Japanese encephalitis vaccines

WHO position paper

The World Health Organization (WHO) through its global programme for vaccines and immunization (GPV) already offers information and recommendations on the vaccines represented in the Expanded Programme on Immunization. According to its global mandate, GPV is now assuming an extended normative role in this field, and will issue a series of regularly updated position papers on other vaccines and vaccine combinations against diseases that have an international public health impact. These position papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes. Limited vaccination for individual protection, as executed mostly in the private sector, may be a valuable supplement to the national programmes, but is not emphasized in this policy document. The position papers summarize essential background information on the respective diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position concerning their use in the global context. The papers have been reviewed by a number of experts inside and outside WHO, and are designed for use mainly by national public health officials and immunization programme managers. However, the position papers may also be of interest to international funding agencies, the vaccine manufacturing industry, the medical community and the scientific media.

Summary and conclusions

Japanese encephalitis (JE) is the most important form of viral encephalitis in Asia, causing at least 50 000 cases of clinical disease and 10 000 deaths each year, mostly among children. In recent decades outbreaks of JE have occurred in several previously non-endemic areas, and the high fatality rate and frequent residual neuropsychiatric sequelae in survivors make JE a considerable public health problem in many Asian regions. Mosquitos transmit the JE virus from viraemic animals, mostly domestic pigs, to humans at seasonal intervals. There is no drug treatment for JE, and although improvements in agricultural practices have contributed to the reduction in disease incidence in some countries, JE vaccination is the single most important

Vaccins contre l'encéphalite japonaise

Note d'information de l'OMS

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS), par le biais de son Programme mondial des vaccins et vaccinations (GPV), propose déjà des informations et des recommandations concernant les vaccins utilisés dans le Programme élargi de vaccination. Conformément à son mandat, le GPV joue désormais un rôle normatif plus important dans ce domaine et publiera régulièrement des notes d'information faisant le point sur les autres vaccins et associations vaccinales ayant des répercussions sur la santé publique internationale. Ces notes d'information traiteront principalement de l'utilisation des vaccins dans les programmes de vaccination à grande échelle. La vaccination destinée à la protection individuelle, principalement effectuée dans le secteur privé, constitue peut-être un complément précieux des programmes nationaux, mais ne sera pas évoquée en détail dans ce document. Ces notes récapitulent les données de base indispensables concernant les diverses maladies et vaccins et concluent en donnant la position actuelle de l'OMS sur leur utilisation dans le contexte mondial. Elles ont été revues par un certain nombre d'experts travaillant ou non pour l'OMS et sont principalement destinées aux responsables nationaux de la santé publique et à ceux des programmes de vaccination. Cependant, elles intéresseront peut-être également les organismes de financement internationaux, les firmes fabriquant des vaccins, la communauté médicale et les médias scientifiques.

Résumé et conclusions

L'encéphalite japonaise est l'encéphalite virale la plus importante en Asie, puisqu'elle est à l'origine chaque année d'au moins 50 000 cas de maladie clinique et de 10 000 décès, principalement chez les enfants. Ces dernières décennies, des flambées d'encéphalite japonaise se sont produites dans plusieurs zones, qui n'étaient jusqu'ici pas connues pour être des zones d'endémie, et le taux de létalité élevé, de même que les séquelles neuropsychiatriques dont sont fréquemment affligés les survivants, font que cette maladie représente un problème de santé publique notable dans nombre de régions d'Asie. Le virus de l'encéphalite japonaise est transmis à l'Homme selon une périodicité saisonnière par des moustiques qui se sont contaminés en piquant des animaux viraémiques, la plupart du temps des suidés domestiques. Il n'existe aucun médicament

CONTENTS

Japanese encephalitis vaccines	
WHO position paper	337
Outbreak news	344
Diseases subject to the Regulations	344

SOMMAIRE

Vaccins contre l'encéphalite japonaise	
Note d'information de l'OMS	337
Le point sur les épidémies	344
Maladies soumises au Règlement	344

control measure. Currently, 3 types of JE vaccines are in large-scale use: a mouse brain-derived and inactivated vaccine based on the Nakayama strain (or on Beijing-1 strain) is produced in several Asian countries, and is currently the only vaccine available on the international market, whereas a cell culture-derived inactivated vaccine and a cell culture-derived live attenuated vaccine are produced in China and widely used within the Chinese JE control programme. Controlled studies performed in 2 different endemic regions have shown that the mouse brain-derived vaccine is efficacious and without serious side-effects for childhood vaccination. In view of recent reports of allergic reactions occurring in about 0.6% of adult Western recipients of this vaccine, increased alertness with regard to adverse side-effects among vaccinees in endemic areas is warranted. So far, there is no indication of reduced protective efficacy of the current mouse brain-derived vaccine in areas where the prevailing JE virus strains show antigenic or genetic differences from Nakayama or Beijing vaccine strains.

- JE immunization of children using the mouse brain-derived inactivated vaccine should continue according to established schedules in regions where this vaccine has already been successfully introduced, preferably as part of the national immunization programmes.
- Efforts should be made to explore optimal immunization schedules and possible synchronization with national immunization programmes, and to evaluate the need for booster injections.
- Where affordable, JE vaccination should be extended to all endemic areas where JE is considered a public health problem.
- The apparent occurrence of allergic adverse effects observed among adult recipients of this vaccine in Western countries should result in intensified surveillance for adverse effects amongst vaccinated children and adults in endemic areas.
- The development of efficient, safe and appropriately priced alternatives to the commercially available vaccine should be given high priority.

Background

Public health aspects

Japanese encephalitis (JE) is an acute viral infection of the central nervous system occurring in a large number of countries/areas of Asia, including Cambodia, China, Indonesia, Japan, Lao People's Democratic Republic, Malaysia, Myanmar, the Philippines, Republic of Korea, Thailand, Viet Nam, south-eastern Russian Federation and the Indian subcontinent. In recent decades, JE has gradually spread to previously non-affected Asian regions, and a small outbreak was recently reported from islands in the Torres strait off the Australian mainland.

The annual incidence of clinical infection in endemic areas ranges from 10-100 per 100 000 population. Close to 3 billion people are now living in JE-endemic regions, where more than 70 million children are born each year.

Bloodsucking *Culicine* mosquitos (mainly *Culex tritaeniorhynchus*, *Cx. gelidus* and *Cx. fuscocephala*) transfer the

contre l'encéphalite japonaise et même si l'amélioration des pratiques agricoles a permis de faire reculer l'incidence de la maladie dans quelques pays, la vaccination demeure la plus importante et d'ailleurs la seule mesure de lutte. Actuellement, 3 types de vaccin sont utilisés à grande échelle. Un vaccin inactivé préparé sur tissu cérébral murin utilisant la souche Nakayama (ou la souche Beijing-1) est produit par plusieurs pays asiatiques et c'est actuellement le seul vaccin commercialisé au niveau international, quoiqu'il existe également un vaccin inactivé produit sur culture cellulaire ainsi qu'un vaccin vivant atténué également produit sur culture cellulaire qui sont fabriqués en Chine et largement utilisés par le programme chinois de lutte contre l'encéphalite japonaise. Des études contrôlées menées dans 2 régions d'endémie ont montré que le vaccin produit sur tissu cérébral murin est efficace et qu'il est dépourvu d'effets secondaires graves chez l'enfant. Des réactions allergiques ayant toutefois été observées chez environ 0,6% des Occidentaux qui avaient reçu ce vaccin à l'âge adulte, il est justifié de surveiller plus attentivement l'apparition éventuelle d'effets secondaires indésirables chez les personnes vaccinées des régions d'endémie. Jusqu'ici, rien n'indique que, dans les régions où les souches dominantes présentent des différences antigéniques ou génétiques par rapport aux souches vaccinales Nakayama ou Beijing, le vaccin préparé sur tissu cérébral murin présente une moindre efficacité protectrice.

- La vaccination des enfants contre l'encéphalite japonaise au moyen du vaccin inactivé préparé sur tissu cérébral murin doit se poursuivre conformément au protocole établi dans les régions où ce vaccin a déjà été introduit avec succès, de préférence dans le cadre des programmes nationaux de vaccination.
- Il faut s'efforcer de trouver des schémas de vaccination optimaux en cherchant une synchronisation avec les programmes nationaux de vaccination et voir s'il est nécessaire de procéder à des vaccinations de rappel.
- Si les moyens financiers sont disponibles, il faut étendre la vaccination contre l'encéphalite japonaise à toutes les zones d'endémie où l'on estime que cette maladie pose un problème de santé publique.
- Compte tenu des effets allergiques indésirables observés chez des adultes de pays occidentaux, il convient d'intensifier la surveillance des effets indésirables éventuels susceptibles de se produire par suite de cette vaccination chez les enfants et les adultes des zones d'endémie.
- Il faut donner la priorité à la mise au point de substituts aux vaccins existants sur le marché qui soient efficaces, sûrs et d'un prix raisonnable.

Considérations générales

Données de santé publique

L'encéphalite japonaise est une infection virale aiguë du système nerveux central qui sévit dans un grand nombre de pays et de territoires de l'Asie, notamment au Cambodge, en Chine, en Indonésie, au Japon, en Malaisie, au Myanmar, aux Philippines, en République de Corée, en République démocratique populaire lao, en Thaïlande, au Viet Nam, dans le sud-est de la Fédération de Russie et sur le sous-continent indien. Au cours des dernières décennies, l'encéphalite japonaise s'est peu à peu propagée à des régions d'Asie qui en étaient encore indemnes et une petite flambée en a été récemment signalée dans les îles du détroit de Torres, au large de l'Australie.

L'incidence annuelle de la maladie clinique dans les zones d'endémie varie de 10 à 100 pour 100 000 habitants. Près de 3 milliards de personnes vivent actuellement dans des régions où l'encéphalite japonaise est endémique et où plus de 70 millions d'enfants sont mis au monde chaque année.

Les moustiques hématophages appartenant à la famille des Culicidés (principalement *Culex tritaeniorhynchus*, *Cx. gelidus* et

virus to humans from infected animals, in most cases domestic pigs and wading birds. Human beings are not considered a reservoir for viral transmission. The virus infection rate in the mosquito vector ranges from <1% to 3%. *Culex* breeds preferably in water pools and flooded rice fields, and most of the human cases occur in rural areas. However, outbreaks have occurred also in periurban and urban populations of several major Asian cities. In most regions the period of transmission starts in April or May, and lasts until September or October. In some tropical and subtropical areas the incidence peaks during and shortly after the rainy season, the timing depending on the region. However, where irrigation permits mosquito breeding throughout the year, transmission may occur even in the dry season.

Serological surveys show that most of the people living in JE-endemic areas are infected with the virus before the age of 15. Usually, however, the infection does not cause clinical symptoms; an estimated average of 1 in 300 JE viral infections results in symptomatic illness. In hyperendemic areas, half the number of cases occur before the age of 4 years, and almost all before the age of 10. In countries such as Japan and the Republic of Korea, and in some regions of China, the incidence of JE has decreased over several decades, in part due to extensive use of JE vaccines, but also as a consequence of improving socioeconomic conditions and changing agricultural practices. In some of those regions a shift is also observed in the age distribution of cases towards older children and adults. In Japan, the age-specific incidence has become bimodal, peaking in young children and the elderly. The disease is uncommon among short-term visitors and tourists to endemic areas.

Clinical JE follows an incubation period of 4-14 days and is mostly characterized by sudden onset of fever, chills and aches, including headaches and sometimes meningismus, particularly in adults. In children, gastrointestinal pain and dysfunction may dominate the initial stage of the disease. Convulsions are also very common in paediatric patients. Although JE is often a mild disease, leading to an uneventful recovery, some cases rapidly progress to severe encephalitis with mental disturbances, general or focal motor abnormalities, and progressive coma. Of the approximately 50 000 cases of JE officially reported each year, about 10 000 end fatally, and a very high percentage of the survivors are left with neurological and psychiatric sequelae, requiring extensive care. Most fatalities and residual sequelae occur in children aged < 10.

Since most infections occur in childhood, experience with JE disease in pregnant women is limited. However, studies from Uttar Pradesh (India) indicate a high risk of abortion among those infected during the first 2 trimesters. The potential impact of concurrent infections (in particular HIV) on the outcome of JE virus infection is not yet established. Also, several aspects of JE epidemiology require further studies. Examples of problems in need of further investigation include the reasons for the geographical distribution and the mechanisms of viral persistence between epidemics.

Cx. fuscocephala) transmettent à l'Homme le virus dont ils se sont chargés sur des animaux infectés, la plupart du temps des suidés domestiques et des échassiers. On estime que l'Homme ne constitue pas un réservoir permettant la transmission du virus. Le taux de contamination des moustiques vecteurs va de <1% à 3%. Les moustiques du genre *Culex* pondent de préférence dans des étangs et des rizières inondées et la plupart des cas humains se produisent en milieu rural. Toutefois, des flambées se sont produites également parmi les populations urbaines et périurbaines de plusieurs grandes villes d'Asie. Dans la plupart des régions, la période de transmission commence en avril ou en mai et se poursuit jusqu'à septembre ou octobre. Dans certaines zones tropicales et subtropicales, l'incidence culmine au cours de la saison des pluies ou peu de temps après, la période variant d'une région à l'autre. Quoi qu'il en soit, lorsque l'irrigation permet aux moustiques de se reproduire tout au long de l'année, il peut y avoir transmission même au cours de la saison sèche.

Les enquêtes sérologiques montrent que la plupart des personnes qui vivent dans des régions d'endémie contractent l'infection avant l'âge de 15 ans. En général toutefois, cette infection reste cliniquement muette; on estime qu'en moyenne 1 infection sur 300 seulement donne des symptômes cliniques. Dans les régions d'hyperendémicité, la moitié des cas se produisent avant l'âge de 4 ans et la plupart avant l'âge de 10 ans. Dans des pays tels que le Japon et la République de Corée, et dans certaines régions de Chine, l'incidence de l'encéphalite japonaise recule depuis plusieurs décennies, pour une part en raison d'une vaccination à grande échelle, mais aussi par suite de l'amélioration des conditions socio-économiques et de la modification des pratiques agricoles. Dans quelques-unes de ces régions, on observe également que la distribution des cas en fonction de l'âge se déplace vers les grands enfants et les adultes. Au Japon, l'incidence par âge est désormais bimodale, avec deux maximums, l'un chez les jeunes enfants et l'autre chez les personnes âgées. La maladie est rare chez les voyageurs et les touristes qui se rendent pour une brève période dans les zones d'endémie.

La maladie clinique se déclare après une période d'incubation de 4 à 14 jours et se caractérise principalement par un état fébrile, des frissons et des douleurs d'installation brutale, avec notamment des céphalées et quelquefois un syndrome méningé, en particulier chez l'adulte. Chez l'enfant, le tableau initial de la maladie peut être dominé par des douleurs et des troubles gastro-intestinaux. Des convulsions sont également très courantes chez l'enfant. Bien que l'encéphalite japonaise revête souvent un caractère bénin, permettant une récupération sans problème particulier, elle peut parfois évoluer vers une encéphalite grave avec troubles neurologiques, anomalies motrices générales ou locales et coma progressif. Sur les quelque 50 000 cas d'encéphalite japonaise officiellement notifiés chaque année, environ 10 000 connaissent une issue fatale, et une proportion très élevée des survivants souffrent de séquelles neurologiques et psychiatriques nécessitant des soins lourds. C'est chez les enfants de moins de 10 ans que l'on observe le plus de décès et de séquelles.

Comme la plupart des infections se produisent au cours de l'enfance, on connaît mal l'encéphalite japonaise chez la femme enceinte. Toutefois, des études menées en Uttar Pradesh (Inde) indiquent que celles qui contractent l'infection au cours des 2 premiers trimestres présentent un risque élevé d'avortement. Les conséquences que pourraient avoir les infections concomitantes (en particulier par le VIH) sur l'issue d'une infection par le virus de l'encéphalite japonaise ne sont pas encore connues avec certitude. D'ailleurs, un certain nombre d'aspects de l'épidémiologie de cette virose appellent des études plus poussées. Parmi les problèmes qui sont à étudier plus avant, on peut citer les déterminants de la distribution géographique et les mécanismes de la persistance virale entre les épidémies.

The pathogen

Japanese encephalitis virus (JEV) belongs to the flavivirus family. Flaviviruses have single-stranded RNA, and are spherical, enveloped and about 40 nm in diameter, and usually vector-borne. JEV is antigenically related to several other flaviviruses, including St. Louis encephalitis virus and West Nile virus. Virus-specific as well as cross-reactive neutralizing epitopes for JE have been identified on the envelope glycoprotein. A number of antigenic subgroups of the virus are known, although so far, possible differences between these subgroups in terms of virulence or host preferences are poorly defined. Following an infectious mosquito bite, the initial viral replication occurs in local and regional lymph nodes. Viral invasion of the central nervous system probably occurs via the blood. Certain neurotransmitter receptors are believed to be involved in the binding of JE virions to cells in the central nervous system. The affinity of JE virus for neural tissue leads to propagation in the brain.

Etiological diagnosis of JE is mainly based on serological testing, using IgM-capture ELISA, that detects specific IgM in the cerebrospinal fluid or in the blood of almost all patients within 4-7 days of onset of disease. Other diagnostic methods include recently developed dot-blot or immunoprecipitation IgM assays, suitable for use in the field, and traditional tests that monitor significant changes of JE-specific antibody titres in sequential serum samples. The virus may be recovered in various cell cultures inoculated with blood collected during the early stages of the disease, or from the cerebrospinal fluid (or brain) in advanced cases of encephalitis. Polymerase chain reaction-based tests for the detection of virus-specific genomic material, particularly in cerebrospinal fluid, have also been developed.

Protective immune response

Protection is associated with the development of neutralizing antibodies. Although no international standard has yet been established, neutralizing antibody titres of 1:10 or more are commonly accepted as evidence of protection. A role for cell-mediated immune mechanisms in protection against JE virus has been demonstrated in experimental studies on mice.

The justification for vaccination

JE is the leading cause of viral encephalitis in Asia. In endemic areas, annual incidence of clinical disease ranges from 10-100 per 100 000 population. Case fatality averages 30% and a very high percentage of the survivors are left with permanent neuropsychiatric sequelae. There is no efficient drug treatment for this disease. In recent decades the JE virus has caused epidemics in previously unaffected countries, including India, Myanmar, Nepal, Sri Lanka, Thailand and Viet Nam. No effective method of environmental control of JE transmission is known. Although socioeconomic improvements and changes in agricultural practices are likely to reduce viral transmission in some places, large-scale vaccination of affected populations with effective and affordable vaccines appears to be the logical control measure, at least in the short term. The impact of

L'agent pathogène

Le virus de l'encéphalite japonaise appartient à la famille des flavivirus. Ce sont des virus enveloppés à ARN monocaténaire ayant la forme d'une sphère d'environ 40 nm de diamètre. Ils sont généralement transmis par des vecteurs. Le virus de l'encéphalite japonaise présente une parenté antigénique avec plusieurs autres flavivirus, notamment le virus de l'encéphalite de St Louis et le virus West Nile. Sur la glycoprotéine de l'enveloppe, on a identifié des épitopes neutralisants qui sont spécifiques du virus et d'autres qui donnent lieu à des réactions croisées. On connaît un certain nombre de sous-groupes antigéniques viraux, mais jusqu'ici on n'a pas encore parfaitement défini les différences qui pourraient exister entre ces sous-groupes en ce qui concerne la virulence et les hôtes préférentiels. Après une piqûre infectante par un moustique, le virus commence à se répliquer au niveau des ganglions lymphatiques loco-régionaux. Il est probable que le virus emprunte la voie sanguine pour envahir le système nerveux central. On pense également que la fixation des virions aux cellules du système nerveux central s'effectue au niveau des récepteurs à certains neurotransmetteurs. L'affinité du virus de l'encéphalite japonaise pour le tissu cérébral lui permet de se propager dans l'encéphale.

Le diagnostic étiologique de l'encéphalite japonaise s'effectue essentiellement par voie sérologique, la méthode utilisée étant une ELISA à capture d'IgM qui permet de détecter la présence d'IgM spécifiques dans le liquide céphalorachidien ou le sang de la plupart des malades dans les 4 à 7 jours suivant le début de la maladie. Parmi les autres méthodes de diagnostic, on peut en citer deux qui ont été récemment mises au point, le dot-blot et l'immunoprécipitation des IgM, qui se prêtent à une utilisation sur le terrain, à côté des épreuves classiques qui consistent à surveiller l'apparition d'une modification sensible des titres d'anticorps spécifiques du virus dans une série d'échantillons de sérum. On peut isoler le virus à partir de diverses cultures cellulaires ensemencées avec du sang prélevé au cours des premiers stades de la maladie ou encore avec des prélèvements de liquide céphalorachidien ou de tissu cérébral dans les cas d'encéphalite avancée. On a également mis au point des tests basés sur la PCR (*polymerase chain reaction*), qui permettent une recherche spécifique du matériel génomique viral, notamment dans le liquide céphalorachidien.

Réponse immunitaire protectrice

La protection est due à la production d'anticorps neutralisants. Bien qu'aucune norme n'ait encore été fixée au niveau international, on admet généralement qu'un titre d'anticorps neutralisants d'au moins 1:10 constitue la preuve de l'existence d'une réponse protectrice. Des études expérimentales sur des souris ont montré que l'immunité à médiation cellulaire joue un rôle dans la protection contre le virus de l'encéphalite japonaise.

Raison d'être de la vaccination

Le virus de l'encéphalite japonaise est la principale cause d'encéphalite virale en Asie. Dans les zones d'endémie, l'incidence annuelle de la maladie clinique se situe entre 10 et 100 pour 100 000 habitants. Le taux de létalité est de 30% en moyenne et la proportion de survivants souffrant de séquelles neuro-psychiatriques permanentes est très élevée. Il n'existe aucun médicament efficace contre cette maladie. Au cours des dernières décennies, le virus de l'encéphalite japonaise a provoqué des épidémies dans des régions qui n'avaient encore jamais été touchées, notamment en Inde, au Myanmar, au Népal, au Sri Lanka, en Thaïlande et au Viet Nam. On ne connaît aucune méthode qui permette de faire obstacle à la transmission de l'encéphalite japonaise par action sur l'environnement. Même s'il est probable que l'amélioration des conditions socio-économiques et l'évolution des pratiques agricoles feront reculer la transmission du virus dans certains secteurs, la

large-scale JE vaccination is clearly documented in some regions of China, and systematic vaccination has also probably contributed significantly to the declining incidence rates in Japan, Republic of Korea and Thailand.

Vaccines against Japanese encephalitis

Three types of JE vaccine are currently in large-scale production and use, namely:

- (1) mouse brain-derived inactivated vaccine;
- (2) cell culture-derived inactivated vaccine; and
- (3) cell culture-derived live attenuated vaccine.

Mouse brain-derived inactivated vaccine

The mouse brain-derived inactivated JE vaccine is produced in several Asian countries. So far, this is the only type of JE vaccine that is commercially available on the international market. Crude versions of such vaccines were produced as early as the 1930s. However, variable immunogenicity and fear of vaccine-induced encephalitis owing to their high content of myelin basic protein prompted the development of the current vaccine, which is produced to secure consistent immunogenicity, and which has an extremely low content of myelin basic protein (< 2 ng per ml). The commercially available mouse brain-derived JE vaccine is based either on the Nakayama strain, which was isolated in Japan in 1935, or on the Beijing-1 strain. This vaccine has proved to be efficacious even in Thailand, where different topotypes of the JE virus are prevalent. On the other hand, cross-immunization studies in mice comparing the Nakayama strain with JE virus strains from different Asian regions have shown that the so-called Beijing-1 strain induces a broader neutralizing antibody response. For this reason, and because of the higher antigen yield in the mouse brain following inoculation of the Beijing strain, the Nakayama strain has been replaced in several mouse brain-derived JE vaccines.

The mouse brain-derived JE vaccine is given subcutaneously in doses of 0.5 ml or 1 ml, the lower dose being for children aged 1-3. Due to likely interference with remaining maternal antibodies, children are usually not vaccinated before the age of 1 year. The manufacturers of the internationally marketed vaccine recommend that primary childhood immunization involve 2 injections at an interval of 1-2 weeks. In several Asian trials, primary immunization has a disease-preventing efficacy of $> 95\%$; 91% efficacy was achieved in a placebo-controlled trial. The seroconversion rates appear not to be reduced when other childhood vaccines are given simultaneously. However, the primary vaccination schedules vary considerably among different Asian countries. Furthermore, the optimal intervals and number of booster doses are poorly defined, and may show considerable local variation reflecting, for example, a different boosting impact of prevailing cross-reacting flaviviruses. Many Asian countries have adopted a schedule of 2 primary doses approximately 4 weeks apart, followed by a booster after 1 year, with subsequent boosters at 3-year intervals. However, the duration of immunity after serial booster doses has not been well established.

Immunogenicity studies conducted in Western countries, where interference by other flaviviruses is unlikely, has shown that seroconversion was obtained only in about

vaccination à grande échelle des populations menacées à l'aide de vaccins efficaces et abordables est imposée par la logique, au moins à court terme. L'impact de la vaccination de masse contre l'encéphalite japonaise est clairement attesté dans certaines régions de Chine et la vaccination systématique a probablement contribué sensiblement à la réduction du taux d'incidence au Japon, en République de Corée et en Thaïlande.

Les vaccins contre l'encéphalite japonaise

Actuellement, 3 types de vaccins sont produits et utilisés à grande échelle, à savoir:

- 1) un vaccin inactivé préparé sur tissu cérébral murin;
- 2) un vaccin inactivé préparé en culture cellulaire;
- 3) un vaccin vivant atténué préparé en culture cellulaire.

Vaccin inactivé préparé sur tissu cérébral murin

Ce vaccin inactivé préparé sur tissu cérébral murin est actuellement produit dans plusieurs pays d'Asie. Jusqu'ici, c'est le seul type de vaccin contre l'encéphalite japonaise qui existe sur le marché international. Des versions non purifiées de ce type de vaccin avaient été produites dès les années 30. Toutefois, leur immunogénicité variable et la crainte d'une encéphalite d'origine vaccinale due à une forte teneur en protéine basique de la myéline ont stimulé la mise au point du vaccin actuel, qui est produit de manière à assurer un degré d'immunogénicité constant et une teneur en protéine basique de la myéline extrêmement faible (< 2 ng par ml). Le vaccin préparé sur tissu cérébral murin qui est actuellement commercialisé utilise soit la souche Nakayama isolée au Japon en 1935, soit la souche Beijing-1. Ce vaccin s'est révélé efficace même en Thaïlande, où circulent des topotypes différents du virus de l'encéphalite japonaise. D'un autre côté, les études de vaccination croisée effectuées sur des souris dans un but de comparer la souche Nakayama avec des souches virales provenant d'autres régions d'Asie ont montré que la souche Beijing-1 suscitait une réponse antigénique plus large. C'est pour cette raison et également du fait que l'inoculation de la souche Beijing au tissu cérébral de souris produit davantage d'antigène, que cette souche a été substituée à la souche Nakayama dans un certain nombre de vaccins produits sur tissu cérébral murin.

Le vaccin préparé sur tissu cérébral murin s'administre par voie sous-cutanée à la dose de 0,5 ml ou 1 ml, la dose la plus faible étant destinée aux enfants de 1 à 3 ans. En raison du risque de neutralisation des anticorps maternels encore présents chez les enfants en bas âge, ceux-ci ne sont généralement pas vaccinés avant l'âge de 1 an. Les laboratoires qui produisent le vaccin qui est actuellement commercialisé au niveau international recommandent chez l'enfant une primovaccination en 2 injections à intervalle de 1-2 semaines. Un certain nombre d'essais effectués en Asie ont montré que la primovaccination protégeait à plus de 95% contre la maladie; dans un essai avec groupe placebo, on a obtenu une efficacité de 91%. L'administration des autres vaccins de l'enfance ne semble pas réduire les taux de séroconversion. Il est à noter cependant qu'en Asie les calendriers de vaccination varient notablement d'un pays à l'autre. En outre, l'intervalle entre les injections de même que le nombre de rappels sont encore dans le vague et peuvent présenter des variations locales importantes, par exemple du fait que les flavivirus en circulation donnant lieu à des réactions croisées peuvent influencer différemment sur la réponse anamnétique. De nombreux pays d'Asie ont adopté un calendrier de vaccination qui comporte 2 premières doses administrées à environ 4 semaines d'intervalle, suivies d'un rappel 1 an plus tard et d'autres rappels tous les 3 ans. Toutefois, on ne connaît pas avec certitude la durée de l'immunité conférée par une série donnée de doses de rappel.

Les études d'immunogénicité menées dans les pays occidentaux, où il est peu probable qu'il y ait interférence avec d'autres flavivirus, montrent que la séroconversion ne se produit que chez

80% of the vaccinees following the primary 2-dose schedule. Also, in 90% of the vaccinees the titre of neutralizing antibody declined within 6-12 months to levels below the established protective titre level. However, in United States soldiers, a 3-dose schedule based on vaccination on days 0, 7 and 30 resulted in 100% seroconversion, significantly higher titres of neutralizing antibodies, and persistence of those high levels for at least 3 years.

In its lyophilized version, this vaccine is stable at 4 °C for at least 1 year; following reconstitution it retains its original potency for at least 2 weeks at 22 °C, whilst at 37 °C, potency is still 85% after 2 weeks. This stability obviously facilitates its use under field conditions in hot climates. In endemic regions of Thailand, JE vaccination has been successfully incorporated into the national immunization programme. However, owing to its relatively high price, large-scale vaccination with the mouse brain-derived JE vaccine is unlikely to be affordable in the poorest endemic countries of Asia.

Vaccine-associated adverse effects

In general the mouse brain-derived JE vaccine has been considered relatively safe, although local reactions such as tenderness, redness and swelling occur in about 20% of the vaccinees. A similar percentage may experience mild systemic symptoms, including headache, myalgia, gastrointestinal symptoms and fever. Vaccine-related neurological complications were not observed in Japanese studies from 1955-1966. However, in recent years, several cases of acute encephalitis temporally linked to JE vaccination have been reported. From the Republic of Korea, 3 such cases were recently reported, of which 2 were fatal. Furthermore, hypersensitivity reactions, in some cases serious generalized urticaria, facial angioedema or respiratory distress, have recently been observed in adult Western vaccine recipients. In 1994, 2 cases of fatal anaphylaxis attributed to JE vaccinations were observed in the Republic of Korea. In a prospective study among United States military personnel in Okinawa (Japan), the overall allergic reaction rate was 62.4 per 10 000 vaccinees. Most reactions were mild to moderate, but 2.6 per 10 000 vaccinees were hospitalized. Persons with a history of previous allergic reactions were more prone to develop hypersensitivity to the vaccine. The vaccine components responsible for these adverse effects have not been identified, although allergic reactions to gelatin which is used to stabilize the vaccine is suspected in some of the cases. Such reactions may occur as late as 12-72 hours following immunization.

Except for a history of hypersensitivity to the vaccine, there are no contraindications to JE vaccination.

Cell culture-derived inactivated vaccine

This vaccine is manufactured in China and based upon the Beijing P-3 strain of JE virus, which provides broad heterologous immunity in mice, and high viral yields when propagated in primary hamster kidney cells. Primary immunization of infants with this formalin-inactivated vaccine results in about 85% protection. The vaccine is inexpensive, and 90 million doses are distributed for internal Chinese use every year. However, in China this vaccine will gradually be replaced by the cell culture-derived live attenuated vaccine.

environ 80% des sujets vaccinés dans le cas du schéma comportant une primo-vaccination par 2 doses. On a également constaté que, chez 90% des sujets vaccinés, le titre des anticorps neutralisants redescendait dans les 6-12 mois à une valeur inférieure à celle qui est considérée comme protectrice. Toutefois, on a observé que, chez des soldats américains, un schéma à 3 doses comportant une vaccination les jours 0, 7 et 30 produisait 100% de séroconversion, avec un titre d'anticorps neutralisants sensiblement plus élevé et qui le restait pendant au moins 3 ans.

Sous sa forme lyophilisée, ce vaccin est stable à 4 °C pendant au moins 1 an; après reconstitution, il conserve son activité initiale pendant au moins 2 semaines à 22 °C, celle-ci étant encore de 85% au bout de 2 semaines à 37 °C. Il est certain qu'une telle stabilité en facilite l'usage sur le terrain sous les climats chauds. Dans les régions de Thaïlande où l'encéphalite japonaise est endémique, la vaccination contre la maladie a réussi son entrée dans le programme national de vaccination. Toutefois, en raison de son coût relativement élevé, il est peu probable qu'une vaccination de grande envergure au moyen du vaccin préparé sur tissu cérébral murin soit à la portée des pays d'endémie les plus pauvres d'Asie.

Réactions indésirables associées au vaccin

Le vaccin préparé sur tissu cérébral murin est généralement considéré comme relativement sans danger, même si des réactions locales telles que sensibilité, érythème et œdème au point d'injection peuvent s'observer chez environ 20% des sujets vaccinés. Des symptômes généraux peuvent également se manifester dans une proportion analogue de cas. Ils consistent en céphalées, myalgies, troubles gastro-intestinaux et fièvre. Les études effectuées au Japon de 1955 à 1966 n'ont pas mis en évidence de complications neurologiques liées à la vaccination. Toutefois, ces dernières années, on a signalé plusieurs cas d'encéphalite aiguë en corrélation chronologique avec la vaccination contre l'encéphalite japonaise. Trois cas de ce genre ont été récemment signalés en République de Corée, dont 2 mortels. En outre, des réactions d'hypersensibilité consistant parfois en une urticaire généralisée, un œdème de Quincke ou une détresse respiratoire ont été récemment observées chez des adultes occidentaux auxquels le vaccin avait été administré. En 1994, on a observé en République de Corée 2 cas mortels de choc anaphylactique attribué à la vaccination contre l'encéphalite japonaise. Une étude prospective menée parmi des membres des forces armées des Etats-Unis d'Amérique stationnées à Okinawa (Japon) a mis en évidence un taux global de réactions allergiques de 62,4 pour 10 000 sujets vaccinés. La plupart de ces réactions étaient bénignes à modérées mais, dans une proportion de 2,6 pour 10 000, une hospitalisation a été nécessaire. Les sujets qui ont des antécédents de réactions allergiques sont plus enclins à présenter une hypersensibilité au vaccin. On n'a pas identifié les constituants du vaccin qui sont à l'origine de ces effets indésirables, même si l'on soupçonne dans un certain nombre de cas que la gélatine utilisée pour stabiliser le vaccin pourrait être en cause. Ces réactions peuvent ne se produire que 12-72 heures après la vaccination.

Les seules contre-indications de la vaccination contre l'encéphalite japonaise sont les antécédents d'hypersensibilité au vaccin.

Vaccin inactivé préparé en culture cellulaire

Ce vaccin est produit en Chine à partir de la souche virale Beijing P-3 qui suscite une large immunité hétérologue chez la souris et se multiplie avec un rendement élevé en culture primaire de cellules rénales de hamster. La primovaccination des nourrissons au moyen de ce vaccin inactivé par le formol confère une protection d'environ 85 %. Le vaccin est peu coûteux et 90 millions de doses sont distribuées chaque année pour les besoins intérieurs de la Chine. Toutefois, en Chine ce vaccin sera progressivement remplacé par le vaccin vivant atténué préparé en culture cellulaire.

Cell culture-derived live attenuated vaccine

This Chinese vaccine is based on a stable neuro-attenuated strain of the JE virus (SA-14-14-2). In non-endemic areas, 1 single dose of this vaccine induced an antibody response in 83%-100% of children aged 6-7 years, and in older children immunized twice at intervals of 1-3 months, 94%-100% showed a serological response. Side-effects are reported to be minimal. The cost per dose in China is very low. Currently, 40 million doses of this vaccine are produced annually for use in China.

General WHO position on new vaccines

Vaccines for large-scale public health use should:

- meet the quality requirements as defined in the GPV policy statement on vaccine quality;¹
- be safe and have a significant impact against the actual disease in all target populations;
- if intended for infants or young children, be easily adapted to schedules and timing of the national childhood immunization programmes;
- not interfere significantly with the immune response to other vaccines given simultaneously;
- be formulated to meet common technical limitations, e.g. in terms of refrigeration and storage capacity;
- be appropriately priced for different markets.

WHO position on Japanese encephalitis vaccines

Only a freeze-dried, mouse brain-derived vaccine based on either the Nakayama or Beijing strain of the JE virus is commercially available internationally. This vaccine is manufactured according to current international quality requirements, and is in general considered efficient and safe for immunization of children. At least in Thailand, the JE vaccine has been successfully incorporated in the national immunization programme, and there is no evidence of interference with simultaneously given vaccines. Hence, where affordable, this vaccine is recommended for use in JE-endemic regions.

Rare, but serious, neurological side-effects attributed to this JE vaccine have been reported from endemic as well as non-endemic regions. Also, about 0.6% of Western adults, who in recent years were vaccinated prior to visits to endemic areas, have experienced allergic reactions to components of this vaccine. Therefore, an increased awareness of neurological as well as allergic adverse effects is necessary in endemic areas, in particular in countries where changing epidemiological patterns motivate JE vaccination of adults as well as children. Phase IV studies, that include the required system for surveillance and reporting of rare events, should be performed in children. The possibly higher incidence of adverse reactions in adults may be addressed in appropriately powered placebo-controlled trials.

Although several of the JE-endemic Asian countries produce the mouse brain-derived vaccine for their national consumption, there is a problem of vaccine supply in many

¹ Unpublished document WHO/VSQ/GEN/96.02, available from: GPV documentation centre, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland.

Vaccin vivant atténué préparé en culture cellulaire

Ce vaccin chinois est basé sur l'utilisation d'une souche stable neuro-atténuée du virus de l'encéphalite japonaise (SA-14-14-2). Dans les régions où la maladie n'est pas endémique, une dose unique de ce vaccin a produit une réponse immunitaire chez 83%-100% des enfants de 6-7 ans auxquels il avait été administré et, chez des enfants plus âgés vaccinés à deux reprises à 1-3 mois d'intervalle, la proportion de réponses immunitaires a été de 94%-100%. Les effets secondaires sont jugés minimes. En Chine, le coût d'une dose unitaire est très faible. Actuellement, 40 millions de doses de ce vaccin sont produites chaque année à l'usage national.

Position générale de l'OMS concernant les nouveaux vaccins

Les vaccins destinés à être employés à grande échelle pour la santé publique doivent:

- satisfaire aux normes de qualité définies dans le document d'information sur la qualité des vaccins du GPV;¹
- être sans danger et agir efficacement contre la maladie en question dans toutes les populations cibles;
- s'ils sont destinés aux nourrissons ou aux jeunes enfants, être facilement adaptables aux calendriers et à la chronologie des programmes nationaux de vaccination infantile;
- ne pas interférer avec la réponse immunitaire à d'autres vaccins administrés simultanément;
- être formulés de façon à tenir compte des problèmes techniques habituellement rencontrés, par exemple concernant la réfrigération et le mode de conservation;
- être vendus à des prix adaptés aux différents marchés.

Position de l'OMS sur les vaccins contre l'encéphalite japonaise

Il n'existe actuellement sur les marchés internationaux qu'un seul vaccin lyophilisé préparé sur tissu cérébral murin au moyen de la souche Nakayama ou Beijing du virus de l'encéphalite japonaise. Ce vaccin est fabriqué conformément aux exigences internationales de qualité actuellement en vigueur et on le considère généralement comme efficace et sans danger pour la vaccination des enfants. En Thaïlande tout au moins, le vaccin contre l'encéphalite japonaise a été inclus avec succès dans le programme national de vaccination et rien n'indique qu'il interfère avec les vaccins administrés simultanément. L'utilisation de ce vaccin est donc recommandée dans les régions d'endémie où il est abordable.

Des effets secondaires neurologiques rares mais graves attribués à ce vaccin contre l'encéphalite japonaise ont été observés dans des régions où la maladie est endémique mais aussi là où elle ne l'est pas. En outre, environ 0,6% des adultes occidentaux qui avaient été vaccinés ces dernières années avant de se rendre dans des régions d'endémie ont fait des réactions allergiques à certains constituants du vaccin. Il est donc nécessaire d'être davantage attentif aux effets neurologiques comme aux effets allergiques indésirables de ce vaccin dans les régions d'endémie, notamment dans les pays où l'évolution de la situation épidémiologique incline à la vaccination des adultes et des enfants. Il faudrait procéder chez l'enfant à des études de phase IV comportant un système approprié de surveillance et de notification des événements rares. Des essais convenablement contrôlés par l'inclusion d'un groupe placebo devraient permettre d'étudier l'incidence des réactions indésirables, qui semblent plus élevées chez l'adulte.

Bien qu'en Asie plusieurs pays d'endémie produisent le vaccin préparé sur tissu cérébral murin pour leur consommation nationale, un problème d'approvisionnement se pose dans de nombreux

¹ Document non publié WHO/VSQ/GEN/96.02, disponible au Centre de documentation GPV, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse.

endemic areas. Unfortunately, the price of the commercially available vaccine is an obstacle to its use in many of the poorest countries in the region.

Although both genotypic and phenotypic variations of JE viruses have been demonstrated, there is little evidence to suggest that the Nakayama vaccine strain results in reduced protection against infection by local virus strains.

Further information is needed concerning the duration of protection induced by JE vaccination. The practice of repeated immunization with JE vaccine requires careful review. It is not known whether exposure of vaccinated individuals to natural infection contributes to protection. The possible interaction between JE virus infection and other flaviviruses prevailing in the regions concerned requires further study. At least in theory, interactions between related flaviviruses could have an impact both on the result of primary immunization and on the requirement for boosters.

Effective and inexpensive JE vaccines are needed in large quantities in order to meet WHO and national public health objectives.

Outbreak news

Suspected pneumonia, Meyon, southern Sudan. Between July and September 1998, an unidentified disease caused around 100 deaths in a population of 2 000 in 4 remote villages of this area. As soon as the outbreak was reported to WHO, a team was sent to: describe the outbreak by standard epidemiological parameters; collect samples to allow for laboratory identification of the causative agent; implement immediate control and preventive measures as necessary; and assess whether further assistance was required. Preliminary results suggest that the disease was pneumonia with a haemorrhagic component. A more detailed report will be published as soon as laboratory investigations have been completed.

Cholera, Dagestan, Russian Federation. During the first half of October, a small outbreak of cholera occurred in the southern part of the Republic of Dagestan. Until now 8 cases have been reported. There have been no deaths. Laboratory investigations have identified *Vibrio cholerae* serotype Ogawa biotype El Tor. The outbreak may have been caused by contaminated water supplies. No new cases have been reported during the past week. Appropriate measures have been taken by the local health authorities.

ses zones d'endémie. Le coût du vaccin vendu dans le commerce constitue malheureusement un obstacle à son utilisation dans un grand nombre des pays les plus pauvres de la région.

On a mis en évidence des variations génotypiques et phénotypiques chez les virus de l'encéphalite japonaise, mais on n'a guère d'indices qui inciteraient à penser que la souche vaccinale Nakayama confère une protection moindre contre l'infection par des souches locales de virus.

Il faudrait réunir davantage de données sur la durée de la protection conférée par la vaccination contre l'encéphalite japonaise. La pratique qui consiste à revacciner à plusieurs reprises contre la maladie demande à être soigneusement réexaminée. On ignore si l'exposition des personnes vaccinées à l'infection naturelle contribue à la protection. La possibilité d'une interaction entre l'infection par le virus de l'encéphalite japonaise et d'autres flavivirus en circulation dans les régions en cause demande également à être étudiée plus avant. Les interactions entre les flavivirus apparentés pourraient avoir, du moins en théorie, un impact tant sur la primovaccination que sur les rappels à effectuer.

Il faut disposer de grandes quantités de vaccins efficaces et bon marché contre l'encéphalite japonaise pour atteindre les objectifs que l'OMS et les pays se sont fixés en matière de santé publique.

Le point sur les épidémies

Pneumonie présumée, Meyon, Soudan méridional. Entre juillet et septembre 1998, une maladie non identifiée a causé une centaine de décès parmi une population de 2 000 habitants dans 4 villages reculés de cette zone. Dès que la flambée a été signalée à l'OMS, une équipe a été envoyée sur place afin de: décrire la flambée au moyen de paramètres épidémiologiques normalisés; recueillir des échantillons pour permettre l'identification en laboratoire de l'agent en cause; mettre en œuvre immédiatement les mesures nécessaires de lutte et de prévention; et évaluer les besoins de soutien supplémentaire. Les résultats préliminaires prêtent à penser que la maladie était une pneumonie à composante hémorragique. Un rapport plus détaillé sera publié dès que les études en laboratoire auront été achevées.

Choléra, Daguestan, Fédération de Russie. Au cours de la première quinzaine d'octobre, une petite flambée de choléra s'est produite au sud de la République du Daguestan. A ce jour, 8 cas ont été signalés. Il n'y a eu aucun décès. Les examens de laboratoire ont permis d'identifier *Vibrio cholerae* sérotype Ogawa biotype El Tor. La flambée pourrait être due à un approvisionnement d'eau contaminé. Aucun nouveau cas n'a été signalé au cours de la semaine passée. Les services de santé ont pris les mesures nécessaires.

DISEASES SUBJECT TO THE REGULATIONS

MALADIES SOUMISES AU RÈGLEMENT

Notifications received from 23 to 29 October 1998

C – cases, D – deaths, ... – data not yet received,
i – imported, r – revised, s – suspect

Cholera • Choléra

Africa • Afrique

	C	D
Sierra Leone	4-10.X	1
.....	80	

Asia • Asie

Sri Lanka

	C	D
.....	63	3

Notifications reçues du 23 au 29 octobre 1998

C – cas, D – décès, ... – données non encore disponibles,
i – importé, r – révisé, s – suspect

Europe

	C	D
Russian Federation ¹ – Fédération de Russie ¹	1-15.X	
.....	8	0

¹ See note above. – Voir note ci-dessus.

Price of the Weekly epidemiological record
Annual subscription Sw. fr. 230.–

Prix du Relevé épidémiologique hebdomadaire
Abonnement annuel Fr. s. 230.–